

Travail du service de M. LEREBoullet

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

548

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre PERRIER

Ex-Interne de l'Hôpital de Besançon
Croix de Guerre et Médaille d'argent des Epidémies

L'Injection intra-musculaire
de Sérum antidiphtérique
dans le
Traitement de la Diphtérie

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

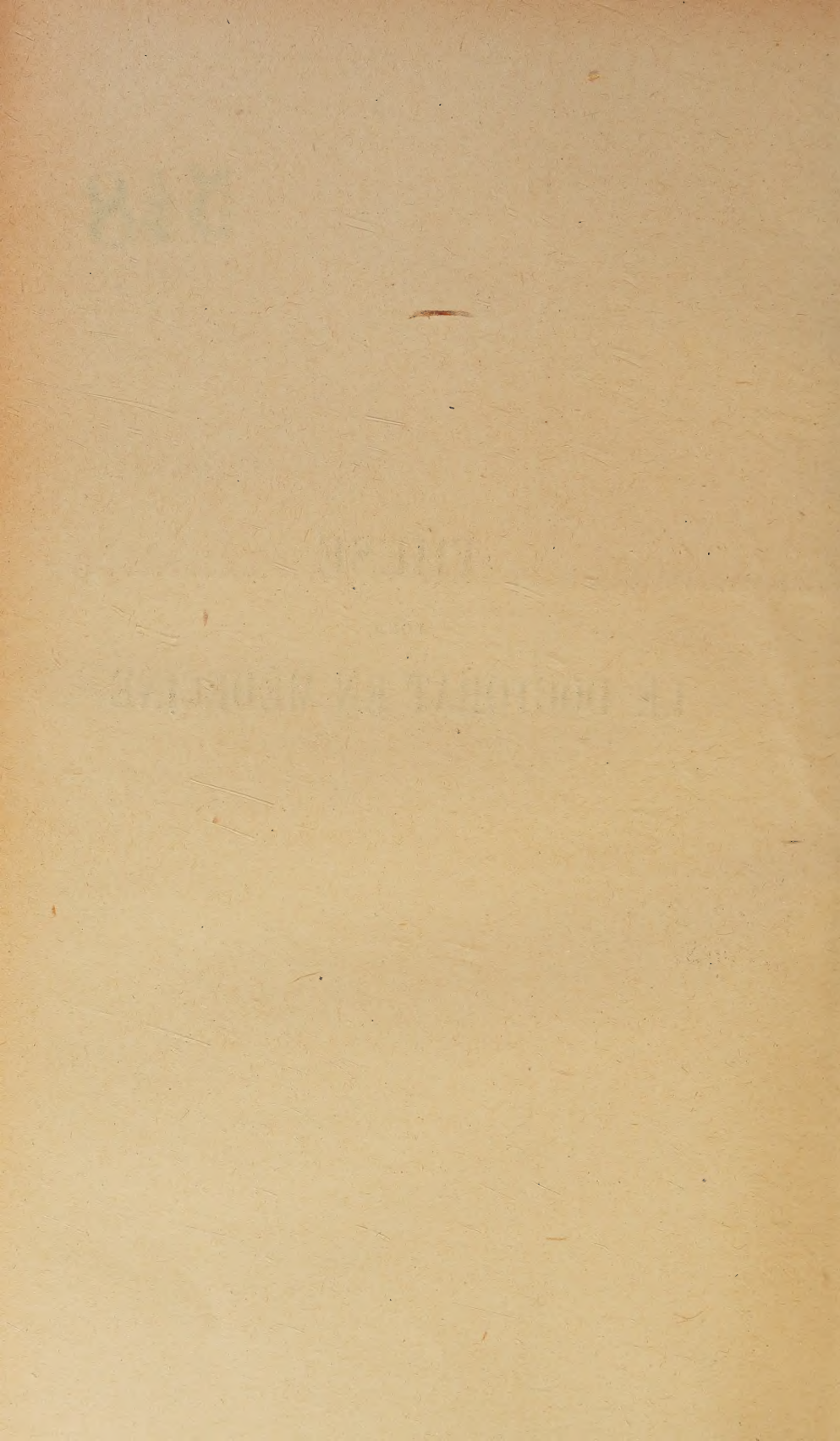
JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

548

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre PERRIER

Ex-Interne de l'Hôpital de Besançon

Croix de Guerre et Médaille d'argent des Epidémies

L'Injection intra-musculaire

de Sérum antidiphtérique

dans le

Traitement de la Diphtérie



Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABRÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOLLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE CHÉRIE

*Je dédie ce modeste travail, faible
témoigne de ma reconnaissance et de
mon infinie tendresse.*

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE BESANÇON

*Ils ont guidé mes premiers pas
dans l'étude des sciences médicales.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A M. le Docteur LEREBoullet

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur NOBÉCOURT

Professeur de Clinique infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

*Pour l'honneur qu'il m'a fait en
acceptant la présidence de ma
thèse.*

AVANT PROPOS

Au cours de notre stage hospitalier à la Clinique des Maladies des Enfants, ayant eu la bonne fortune d'entendre M. le D^r Lereboullet recommander, d'une façon toute spéciale, la voie intramusculaire dans le traitement sérique initial de la diphtérie, et, ayant pu constater nous-mêmes les résultats remarquables obtenus par cette méthode au Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades, il nous a paru intéressant de consacrer notre thèse à l'étude de cette méthode d'introduction du sérum, à sa technique et aux avantages qu'elle comporte, lorsqu'on la fait suivre d'injections sous-cutanées qui prolongent la durée d'action du sérum antitoxique.

Que M. Lereboullet et son Interne M. Brizard nous permettent de leur adresser, ici, l'expression de notre vive reconnaissance pour les précieux conseils dont ils ont bien voulu nous guider dans notre travail.

L'INJECTION INTRA-MUSCULAIRE

DE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

DANS LE TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

INTRODUCTION

La sérothérapie antidiphtérique, que les expériences de Roux et Yersin sur la toxine diphtérique (1888-1889), puis celles de Behring et Kitasato sur l'antitoxine (1890), permettaient de prévoir, est née des recherches précises et pratiques de Roux, qui, de 1890 à 1894, arriva à mettre au point la préparation d'un sérum antitoxique.

C'est en août 1894, au Congrès de Budapest, que Roux publia les résultats obtenus avec l'aide de ses collaborateurs, Martin et Chaillou : la mortalité qui, pour une même période (1^{er} février au 24 juillet 1894), était de 32 0/0 à l'hôpital Trousseau, où l'on n'avait pas encore utilisé le sérum, s'abaissait à 12 0/0 à l'hôpital des Enfants-Malades, où le sérum était employé de façon systématique.

Cette communication fondamentale fit aussitôt entrer le traitement sérique dans la pratique médicale courante, et la sérothérapie est actuellement, sans conteste,

la thérapeutique nécessaire et immédiate de tout cas de diphtérie.

Le sérum est en effet un merveilleux agent thérapeutique dans la diphtérie, mais il doit être employé *de bonne heure et à fortes doses*; les échecs sont dus à ce que, pratiquement, les diphtéries sont souvent traitées trop tard, soit que la maladie ait été méconnue, soit encore qu'on ait eu le tort d'attendre le résultat de l'ensemencement, dans certains cas sévères.

De plus, souvent on ne donne pas la dose nécessaire, parce qu'on vit sur des données trop anciennes.

Si le sérum antitoxique possède la précieuse propriété de neutraliser la toxine circulante, il ne faut pas oublier que celle-ci, produite à dose élevée au niveau de la gorge, circule vite, se fixe rapidement sur les organes, et, qu'une fois fixée ainsi, elle produit des troubles beaucoup moins accessibles à la thérapeutique. D'où la nécessité absolue d'une intervention précoce et d'une dose suffisante.

L'importance primordiale de cette double condition pour obtenir une action efficace du traitement sérothérapique, est nettement prouvée par les *expériences de Cruveilhér* que nous ne pouvons mieux faire que de résumer, pour appuyer notre thèse :

Expérimentalement, Cruveilhér, opérant sur des cobayes ayant reçu la même dose de toxine diphtérique, constate : qu'après six heures, une dose même faible de sérum guérit les animaux ; qu'après huit heures, une dose même forte de sérum ne les guérit pas ; qu'entre six et huit heures les animaux suc-

combent ou guérissent, suivant leur degré de résistance individuelle.

La clinique corrobore ces données de l'expérience : en effet, Ranchfuss de Saint-Petersbourg note que si l'injection est faite le premier ou le deuxième jour, la mortalité est de 7,4 0/0 ; si elle est faite le troisième jour, la mortalité atteint 16,2 0/0 ; si l'on intervient plus tard elle monte à 28 0/0.

Voici donc établie de façon irréfutable, par l'expérience et la clinique, la *nécessité primordiale de la précocité de l'action sérique*.

Indépendamment de la rapidité du diagnostic de de diphtérie, dont est responsable le praticien, on conçoit que l'efficacité du traitement sérique, fonction de sa précocité, va dépendre de la rapidité d'absorption du sérum, elle-même en rapport avec la voie d'introduction dans l'organisme.

Nous allons donc maintenant passer en revue les différentes voies d'introduction du sérum et en chercher les avantages et les inconvénients.

LES VOIES D'INTRODUCTION DU SÉRUM

Si tous les auteurs sont unanimes à reconnaître la haute valeur du traitement sérique, le désaccord commence quant à la voie d'absorption à utiliser ; et l'on a successivement recommandé les voies : sous-cutanée, buccale, intra-veineuse, intra-musculaire et même intra-rachidienne.

Débarrassons-nous tout d'abord de la *voie buccale* que certains auteurs, comme le Dr Léon Dufour de Fécamp, ont tout récemment encore recommandée. Cette méthode apparaît complètement inefficace, l'antitoxine, aussi bien que la toxine d'ailleurs, étant détruite dans le milieu digestif : on sait en effet qu'il est inoffensif d'absorber par voie digestive de la toxine diphtérique. L'ingestion du sérum ne peut donc que faire perdre un temps précieux.

Nous ne nous attarderons pas d'avantage sur la voie *intra-rachidienne*, essayée par quelques auteurs contre les accidents nerveux de la diphtérie : car elle n'a donné aucun résultat supérieur aux autres modes d'introduction du sérum, et elle comporte de sérieux dangers, les accidents anaphylactiques de réinjection étant particulièrement fréquents par cette voie.

Reste donc le choix entre les injections : sous-cutanées, intra-veineuses et intra-musculaires.

Quelle est la valeur respective de ces différents modes d'introduction du sérum dans l'organisme ?

Leur valeur clinique peut être prévue et déduite logiquement par l'étude des *expériences de Morgenroth et Lévy* sur la résorption de l'antitoxine diphtérique ; et nous ne saurions mieux faire que de résumer les conclusions de ce travail.

Ces auteurs, à la suite des recherches de Meltzer et Auer sur la rapidité de résorption des alcaloïdes introduits dans les muscles, ont entrepris une série d'expériences sur le pouvoir absorbant comparé du tissu cellulaire, du muscle et du sang, pour un même sérum antidiphtérique contenant 800 à 1.000 unités antitoxiques par centimètre cube.

A des moments différents, on prélevait à des lapins injectés avec un centimètre cube de ce sérum, un peu de sang, dont on mesurait l'action neutralisante vis-à-vis d'un échantillon titré de toxine diphtérique.

Ces recherches ont donné, pour une substance colloïdale comme le sérum, des résultats analogues à ceux que Meltzer et Auer avaient trouvés pour des cristalloïdes.

Dans les premières heures, le pouvoir antitoxique le plus élevé s'observe chez les lapins qui ont reçu directement le sérum dans la circulation ; mais déjà à la huitième heure, ce pouvoir décroît, et au bout de vingt-quatre heures, les deux tiers de l'antitoxine injectée, ont disparu.

Chez les lapins qui ont été inoculés dans le muscle,

le pouvoir antitoxique du sang est, pendant les premières heures, notablement plus faible que chez ceux qui ont été injectés dans la circulation ; mais vers la huitième heure, la teneur du sang en antitoxine, chez les lapins injectés dans le muscle, se rapproche de celle des animaux inoculés dans la veine, et elle augmente ensuite pour atteindre son maximum entre vingt-quatre et quarante-huit heures.

Enfin chez les animaux inoculés dans le tissu sous-cutané, l'absorption du sérum se fait avec une extrême lenteur ; à la huitième heure, la richesse du sang en antitoxine est dix à vingt fois moins forte qu'après l'injection intra-musculaire ; au bout de vingt-quatre heures, elle est encore cinq fois moins élevée dans le cas d'inoculation sous-cutanée, et n'atteint son maximum qu'au bout de deux à trois jours.

Il faut retenir de ces expériences que : en cas d'injection sous-cutanée, l'absorption se fait très lentement et très progressivement, mais l'élimination est aussi très lente et le pouvoir antitoxique du sang, s'il est beaucoup plus faible est par contre beaucoup plus durable ; en cas d'injection intra-veineuse, l'absorption de l'antitoxine est immédiate, mais son élimination est très rapide.

Etudions plus en détail, à l'aide de ces données, la valeur des différentes voies.

La voie sous-cutanée, à laquelle beaucoup de praticiens sont restés fidèles, avait et garde pour elle : son efficacité indiscutable, son action prolongée, due à la lenteur de son élimination, sa simplicité opératoire ; mais on doit lui reprocher : la lenteur de son action

due à la lenteur de son absorption, qui cause une perte de temps très nocive dans la lutte contre l'envahissement de l'organisme par la toxine diphtérique.

L'injection intra-veineuse a été ardemment préconisée par Cruveilhier, Donitz, Eckert, F. Meyer, Morgenroth, Mouriquand, qui lui reconnaissent comme avantages, réels d'ailleurs : son efficacité, sa rapidité incomparable d'action qu'explique l'absorption immédiate de l'antitoxine. Mais si l'absorption est presque instantanée, l'élimination est aussi très rapide, et ceci explique le reproche fondamental qu'on doit opposer à cette méthode : son action véritablement trop écourtée ; elle n'a qu'une action immédiate et sans durée prolongée.

Elle est d'autre part, délicate, même souvent impossible à employer chez les enfants presque toujours indociles et possédant de petites veines. Elle est souvent dangereuse, surtout dans les cas de réinjections, où les accidents d'anaphylaxie apparaissent avec une fréquence particulière.

Elle semble donc n'avoir que des indications assez exceptionnelles, lorsqu'il importe, avant tout, d'agir immédiatement : certains cas où le traitement est commencé très tardivement, certaines formes hyper-toxiques, avec pronostic des plus sombres.

Etudions maintenant :

L'INJECTION INTRAMUSCULAIRE

Cette voie d'introduction des sérums avait été déjà fortement préconisée par M. Netter et d'autres auteurs, puis elle fut recommandée par M. Perretière et Bouchet qui l'employaient concurremment avec des injections sous-cutanées, mais seulement pour le traitement des diphtéries graves, par des doses massives de sérum. La voie intra-musculaire a été mise en pratique au Pavillon de la Diphtérie de l'Hôpital des Enfants-Malades, dès la fin de 1919, par M. Weill-Hallé, qui conseilla cette méthode dans sa communication du 26 décembre 1919 à la Société médicale des Hôpitaux. Ses avantages furent enfin signalés par M. Martin et Darré.

Quels sont ses avantages ?

Les expériences relatées précédemment nous montrent que la voie intra-musculaire est une méthode à situer, au point de vue de son mode d'action, entre la voie intra-veineuse et la voie sous-cutanée.

L'injection intra-musculaire agit en effet beaucoup plus rapidement que l'injection sous-cutanée (sur laquelle elle permet de gagner vingt-quatre heures), mais moins vite que l'injection intra-veineuse.

Au point de vue de la durée de son action, elle est

bien moins prolongée que celle de l'injection sous-cutanée, mais cependant beaucoup plus soutenue que l'action particulièrement éphémère de l'injection intra-veineuse.

Elle possède donc presque tous les avantages de la voie sous-cutanée et de la voie intra-veineuse, sans en présenter les inconvénients ; elle a surtout une *rapidité d'action des plus utiles*, mais il lui manque la durée d'action prolongée et bienfaisante de l'injection sous-cutanée.

Signalons comme autres avantages :

Son exécution aisée, accessible aux infirmières, la rareté des complications locales : rougeur, lymphangite, abcès, la douleur moindre qu'avec l'injection sous-cutanée, la rareté des accidents d'anaphylaxie, au cours des réinjections. Les autres accidents de sérothérapie : Maladie sérique se manifestant par : ascension thermique, urticaire, arthralgies, ne sont pas plus fréquents que par voie hypodermique.

Elle nous apparaît donc comme une méthode de choix.

Mais, diront certains : la voie intra-veineuse n'est-elle pas préférable, puisque son action est plus rapide ? Oui, certes, mais l'efficacité du traitement sérique ne suppose pas que la rapidité de son action, il est d'importance primordiale aussi que cette action soit, non seulement rapide, mais un peu durable, en même temps qu'exempte de dangers et de pratique aisée ; et c'est en cela qu'apparaît la supériorité de l'injection intramusculaire sur l'injection intra-veineuse.

En conclusion, l'injection intra-musculaire offre les avantages d'une *absorption beaucoup plus rapide* que l'injection sous-cutanée et d'une *élimination beaucoup plus lente* que l'injection intra-veineuse. Dans les cas usuels, de gravité moyenne, l'injection intra musculaire a une rapidité d'action suffisante.

L'injection intra-musculaire, qui nous apparaît avec de si remarquables avantages, peut-elle et doit-elle être employée *seule*, ainsi que l'a conseillé M. Weill-Hallé, qui injectait une dose massive d'emblée, calculée à raison de 250 unités antitoxiques, c'est-à-dire de 1 centimètre cube de sérum de l'Institut Pasteur, par 1 kilogramme de poids? La clinique a montré que cette méthode est *insuffisante, et dangereuse* par la suite : en effet, en raison de l'élimination trop rapide de l'antitoxine, elle expose à des intoxications tardives, et les paralysies ont paru plus fréquentes, lorsqu'on se bornait à cette unique injection.

L'injection intra-musculaire possède donc tous les avantages des autres voies d'introduction, sauf la durée d'action qui se montre moins prolongée que celle de la voie hypodermique.

Pour rendre la méthode parfaite, il suffira d'*adjoindre à l'injection intra-musculaire, une injection de sérum sous-cutanée* ; ces deux injections étant faites simultanément, on aura réuni la rapidité d'action à la durée prolongée de l'action, et l'on obtiendra par ce procédé la véritable méthode rationnelle du *traitement d'attaque* de toute diphtérie.

Entrons maintenant dans le détail de l'injection intramusculaire et étudions :

SA TECHNIQUE

Elle ne diffère pas de la technique classique des injections intra-musculaires de pratique courante ; seul le volume injecté est plus considérable.

L'injection doit naturellement être pratiquée *aseptiquement*, à l'aide d'une seringue en verre de 40 centimètres cubes, ou à défaut de 20 centimètres cubes, préalablement désinfectée par ébullition prolongée. On utilisera une aiguille de 5 à 6 centimètres, stérilisée également par ébullition. Pour l'enfant, une bonne précaution consistera à relier l'aiguille à la seringue par un ajustage de caoutchouc, qui donne une certaine souplesse, et permet à l'opérateur de ne pas être gêné par les mouvements intempestifs d'un enfant indocile.

Avant de remplir la seringue, il sera bon d'attendre qu'elle soit parfaitement refroidie, pour éviter la coagulation du sérum ; pour la même raison, après l'usage, il sera bon de nettoyer la seringue à l'eau froide.

L'injection sera faite dans l'épaisseur des muscles de la région fessière supérieure, au point d'élection : points dits de Barthélemy ou de Fournier (milieu de la ligne qui réunit l'épine iliaque antéro-supérieure au sommet un pli fessier) ; pratiquement, on pourra considérer comme zone utilisable, non dangereuse, toute la partie de la fesse visible, lorsque le sujet est assis sur un plan résistant.

Après désinfection rapide de la peau par un badi-geonnage iodé, on enfonce d'abord l'aiguille seule, pour s'assurer que la pointe n'est pas engagée dans un vaisseau sanguin ; puis on pousse très lentement le piston, de façon à éviter toute distension brusque des tissus, qui pourrait occasionner de la douleur. On peut ainsi facilement injecter dans chaque fesse 40 centimètres cubes chez l'enfant et 80 centimètres cubes chez l'adulte. On divisera la quantité totale du sérum à injecter, en deux moitiés, lorsqu'elle dépassera ces chiffres, et chacune d'elle sera injectée dans chaque fesse.

Si le malade avait antérieurement reçu déjà un sérum hétérogène (cas de réinjection tardive), afin de se mettre à l'abri des accidents anaphylactiques possibles, (beaucoup plus à craindre, d'ailleurs avec les injections intra-veineuses ou intra-rachidiennes), il serait nécessaire de pratiquer l'injection selon les *méthodes fractionnées de Besredka ou de Darré*.

Pratiquée de cette façon, la technique de l'injection intra-musculaire est des plus simples, et ne comporte ni accidents, ni complications.

Nous rappelons, en y insistant, que, ainsi que le pratique M. le D^r Lereboullet dans son service : 1^o cette injection intra-musculaire sera *toujours associée* à une injection sous-cutanée de sérum, de façon à obtenir, en plus de la rapidité de l'action, sa prolongation, nécessaire à l'efficacité du traitement ; 2^o d'autres injections sous-cutanées seront pratiquées les jours suivants.

Qu'obtient-on de cette méthode dans le traitement de la diphtérie ? C'est ce que nous allons voir maintenant.

LES RÉSULTATS

Ils apparaissent plus rapides, plus complets, plus sûrs que dans le traitement par l'injection sous-cutanée simple. Ils sont nettement mis à jour par l'étude de de l'évolution clinique d'un *cas moyen de diphtérie*, traité par cette méthode.

Tout d'abord, on constate une modification des symptômes généraux : dans les douze heures qui suivent la piqûre, on observe parfois une légère élévation de la température, puis une chute au voisinage ou au-dessous de 38°, chute qui a lieu brusquement ou en quarante-huit heures. Le pouls reste cependant assez rapide. Très vite, l'aspect du malade se modifie : le sujet accuse une sensation de mieux-être.

L'influence sur les phénomènes locaux se manifeste, en général, plus lentement : il y a d'abord un arrêt net de l'extension de l'exsudat, puis disparition rapide de la douleur pharyngée.

Vingt-quatre heures après l'injection, les fausses membranes apparaissent plus saillantes, plus blanches, plus crémeuses, et commencent à se détacher au bout de trente-six à quarante-huit heures, pour disparaître au bout de trois jours, délai qui se montre particulièrement plus long avec les injections sous-cutanées

employées seules. Les ganglions de l'adénite limitée à l'angle de la mâchoire, sans péri-adénite marquée, se réduisent parallèlement, et reviennent à la normale en quatre ou cinq jours. La pâleur est moins accusée.

Ce qui est plus significatif, quant à la valeur de cette méthode, c'est la bonne évolution que ce traitement fait suivre à *certaines cas d'angines malignes* (diphthéries hypertoxiques). Dans ces formes, la péri-adénite, toujours très marquée, se résoud, et dans l'espace de trois à quatre jours, permet de retrouver la forme des ganglions sous-jacents. La fétidité de l'haleine, la pâleur, si intenses dans ces cas, diminuent parallèlement. Les fausses membranes se détergent en quatre ou cinq jours, laissant parfois à leur place des traces de nécrose de la muqueuse, en îlots plus ou moins larges, de couleur opaline ou lie de vin.

Telle est l'évolution rapide vers la guérison que l'on observe dans tous les cas de diphthérie légère ou moyenne et dans de nombreux cas de diphthérie maligne, par la méthode que nous préconisons.

Ces bons résultats se trouveront d'ailleurs illustrés de façon plus vivante par quelques observations de diphthérie maligne ainsi traitée, que nous résumons dans le cours de ce travail.

La valeur de cette méthode est encore démontrée par la bonne statistique obtenue au Pavillon de la diphthérie, à l'Hôpital des Enfants-Malades, (service de M. le Dr Lereboullet), où elle est en pratique.

LA STATISTIQUE

Elle nous fournit, du 1^{er} janvier au 1^{er} mai 1921, c'est-à-dire pour *quatre mois*, les chiffres suivants :

245 entrées avec 31 décès, ce qui donnerait une mortalité globale de *12,65 pour 100*.

Mais cette statistique doit être rectifiée de deux façons :

D'une part, parmi les entrants, il en est un grand nombre qui ne se sont pas confirmés comme diphtériques et chez lesquels l'ensemencement est resté négatif : 35 en janvier-février et 45 en mars-avril, soit 80 ; ce qui ramène à 165 le total des diphtéries.

D'autre part, sur les 31 décès : 1^o 13 se sont produits dans les premières vingt-quatre heures, sans que le traitement ait eu le temps d'intervenir, qu'il s'agisse ou non de diphtérie ; 2^o 11 cas de morts sont dus à une toute autre cause que la diphtérie — soit que les malades soient entrés atteints de rougeole grave avec broncho-pneumonie, et simples porteurs de germes diphtériques, sans diphtérie clinique, si bien que leu rougeole seule a été cause de la mort ; — soit qu'il s'agisse de malades antérieurement atteints d'une affection grave, qui ont guéri de la diphtérie et ont succombé ultérieurement à celle-ci, (notamment un

enfant antérieurement trépané pour convulsions et qui a guéri d'une diphtérie maligne).

Défalcation faite de ces 24 cas, il reste donc :

141 cas avec 7 morts, qui représentent la mortalité au cours de ces quatre mois.

Ces chiffres nous donnent une *mortalité rectifiée* de 4,96 o/o.

Quelles ont été ces formes de diphtérie qui ont succombé ?

Il s'agissait de diphtéries malignes, dont il est intéressant d'analyser les observations.

Premier cas. — Daniel B..., six ans, entré à l'hôpital le 31 janvier 1921, pour angine diphtérique commune grave, avec fausses membranes confluentes, engainant la luette, atteinte du nez et du larynx, remontant à six jours.

Sérothérapie intensive ne s'accompagnant que lentement de disparition des membranes et d'amélioration locale. Le quatrième jour : paralysie du voile du palais ; — la pâleur, le mauvais état général persistent pendant quelques jours, puis s'améliorent.

L'enfant va mieux jusqu'au 27 février, date à laquelle il fait une varicelle ; au décours de cette varicelle, les accidents paralytiques reprennent une nouvelle intensité, et l'enfant fait progressivement une paralysie des muscles du tronc et du diaphragme. Il meurt de paralysie diaphragmatique le 9 mars 1921.

Deuxième cas. — Charlotte V..., 5 ans, entre le 7 mars 1921 maligne, avec une angine diphtérique datant de cinq jours. Elle est traitée énergiquement dès l'entrée par 60 centimètres cubes de sérum intramusculaire, et 40 centimètres cubes sous-cutanés ; elle reçoit 40 centimètres cubes les jours suivants.

Paralysie du voile du palais le cinquième jour. Vomissements le lendemain. Troubles cardiaques, et mort par syndrome malin secondaire, huit jours après l'entrée.

Troisième cas. — Louis P..., 4 ans, malade depuis huit jours, entré le 13 avril 1921 pour angine commune grave, avec toux rauque et voix éteinte, reçoit aussitôt 80 centimètres cubes de sérum, dont 40 centimètres cubes intramusculaire et 40 centimètres cubes sous-cutanés. Le lendemain on refait 40 centimètres cubes. La gorge se déterge assez vite.

Paralysie du voile, le dixième jour, après l'entrée. Tachycardie. Albuminurie. Vomissements. Mort le onzième jour.

A l'autopsie : thrombose cardiaque et lésions viscérales multiples.

Quatrième cas. — Louise S..., 9 mois, entre le 6 février 1921, avec une diphtérie toxique tuant en quarante-huit heures, avec diphtérie trachéo-bronchique. Mort subite le 8 février, malgré la sérothérapie intensive.

A l'autopsie : hémorragie de la capsule surrénale droite.

Cinquième cas. — Wladimir K..., 8 mois, entré le 4 mars 1921 pour diphtérie maligne à forme hémorragique, remontant à deux jours, sans fausses membranes nettement constituées, meurt en moins de quarante-huit heures, malgré 80 centimètres cubes de sérum, dont 40 intra musculaire.

Sixième cas — André D..., entré le 27 mars 1921 pour diphtérie hémorragique, succombe le 1^{er} avril aux progrès de la diphtérie hémorragique, avec purpura, épistaxis, hémorragies pharyngées, malgré le traitement sérique intensif.

Septième cas. — Albert P..., 2 ans 1/2, malade depuis la veille, entre le 18 avril 1921 pour une diphtérie maligne à forme hémorragique, avec adénopathie bilatérale, coryza, atteinte du larynx.

Du 19 au 23 mars, sous l'influence d'un traitement sérique intensif, l'enfant paraît aller mieux. Il a reçu 320 centimètres cubes de sérum.

Il meurt néanmoins le 22 avril, avec le tableau du syndrome malin secondaire : vomissements, tachycardie, pâleur.

A l'autopsie : thrombose cardiaque et lésions viscérales multiples.

Ces 7 cas constituent, nous le voyons, une série de

cas tous très graves, contre lesquels, vraiment, la thérapeutique ne pouvait pas grand chose ; mais la statistique accusant 4,96 o/o de mortalité, nous semble, en vérité, très encourageante ; d'autant que de nombreux cas ont été guéris malgré leur malignité.

Dans ces cas guéris, où le pronostic se présentait comme des plus graves, ils s'agissait de diphtéries hyper-toxiques : angines malignes, avec fausses membranes confluentes, avec paralysies précoces, avec syndrome malin secondaire, avec croup au début.

En voici quelques observations :

OBSERVATION I (Inédite)

(Service de M. le Dr Lereboullet.)

Georgette G..., 9 ans, entré le 4 mars 1921, au Service de Chirurgie de l'hôpital des Enfants-Malades, pour appendicite refroidie, est opérée le 8 mars. Le 11 mars, on la passe de ce service au Pavillon de la Diphtérie, parce que, malade depuis deux jours, avec une température de 38°₂ le 10, elle présente une angine diphtérique.

Dès le 10, elle a reçu *20 centimètres cubes* de sérum antidiphtérique *sous la peau*. A son entrée :

11 mars. — Température : 37°₆. Pouls à 100. Comme signes locaux : de grosses amygdales couvertes de fausses membranes à allure extensive. Haleine légèrement fétide. On lui fait aussitôt : *80 centimètres cubes de sérum* dont *60 intramusculaire*. Injection de 1 centimètre cube de la solution de sulfate de strychnine, et XXX gouttes de la solution d'adrénaline par voie buccale.

12 mars. — Pouls petit, mais régulier. Facies pâle. Abatement marqué. Fausses membranes grisâtres, confluentes, couvrant toute la gorge.

L'adénopathie a augmenté, avec gros empâtement de péri adénite, surtout à gauche. Fétidité de l'haleine.

On fait : 80 centimètres cubes de sérum : 40 intramusculaires et 40 sous-cutanés.

13 mars. — Amélioration légère, mais pouls à 132. 20 centimètres cubes de sérum sous-cutanés.

14 mars. — Amélioration très franche. Pouls à 96, plein et régulier.

La malade semble mieux, mais toujours très pâle. Diminution de l'empâtement ganglionnaire, mais persistance des fausses membranes.

15 mars. — L'amélioration se poursuit : les fausses membranes commencent à se détacher. Pouls à 108. 20 centimètres cubes de sérum sous-cutanés.

16 mars. — Température 37°9. Début d'une paralysie du voile du palais (16^e jour).

17 mars. — La gorge se nettoie progressivement. 20 centimètres cubes de sérum sous-cutanés.

20 mars. — Gorge complètement détergée. Pression artérielle au Laubry 5-8.

On injecte 20 centimètres cubes de sérum sous la peau le 21 et le 24.

3 avril. — La paralysie vélo-palatine a disparu, mais la malade fait une paralysie oculaire (33^e jour), révélée par l'impossibilité de lire les petites lettres.

26 avril. — Paralysie oculaire terminée. La malade entre en convalescence.

Dans ce cas de diphtérie maligne, avec confluence des fausses membranes, paralysie vélo-palatine, puis paralysie oculaire, la guérison a été obtenue par un total de 280 centimètres cubes de sérum dont 100 centimètres cubes intramusculaires.

OBSERVATION II (Inédite.)

(Service de M. le Dr Lereboullet).

Victorine V..., 7 ans 1/2, entrée au Pavillon de la Diphtérie 17 mars 1921, *malade depuis trois jours*, arrive avec un mauvais état général : malade fatiguée, pâleur marquée, respiration difficile, voix nasonnée et éteinte, haleine fétide, température de 38°2, tachycardie, léger assourdissement du premier bruit du cœur, quelques râles aux deux bases, gros foie débordant les fausses côtes. A l'examen local : hypertrophie des deux amygdales, surtout de la gauche, qui fait hernie dans l'isthme du gosier. Tout le pharynx, les deux amygdales, les piliers, une partie de la luette, disparaissent sous une couenne épaisse, grisâtre, d'odeur infecte ; cette couenne remonte sur la base du pilier antérieur, tendant à envahir la partie postérieure de la voûte palatine. Adénopathie bilatérale, surtout marquée à gauche, où il y a un véritable empâtement diffus de toute la région sous-maxillaire et cervicale supérieure.

On injecte aussitôt *80 centimètres cubes de sérum dont 40 dans les muscles*.

18 mars. — Même état. Température : 38°8. Albuminurie. *80 centimètres cubes de sérum dont 40 centimètres cubes intramusculaires*.

19 mars. — Pouls : 104. *40 centimètres cubes sous-cutanés*.

20 mars. — Pouls : 144, mais bon. Pâleur et fatigue persistantes. Les fausses membranes se boursoufflent.

21 mars. — Une énorme fausse membrane épaisse et grisâtre s'est détachée de l'amygdale gauche. Diminution de volume des amygdales.

Luette toujours engainée. Pâleur persistante. *40 centimètres cubes de sérum sous-cutanés*.

Du 21 au 24 mars. — Température entre 38 et 39 degrés, avec tachycardie (150) ; pression artérielle : 4,5-6. Les fausses membranes se détachent : la gorge se déterge.

23 et 24 mars. — On note des vomissements, et une *paralysie*

du voile du palais s'installe (onzième jour). Le 24 mars : 20 centimètres cubes de sérum sous-cutané.

La température s'abaisse peu à peu, pour atteindre la normale vers le 30. Il y a toujours de l'albuminurie, mais le cœur se maintient bon.

31 mars. — La petite malade, dont la voix était éteinte depuis deux jours, présente une aphonie complète. Il y a *abolition des réflexes rotuliens*. Foie gros. Augmentation de l'albumine. Asthénie marquée. Hypotension (P. A. 4,5-6), avec ligne blanche traduisant l'*atteinte des capsules surrénales*.

1^{er} avril. — 20 centimètres cubes de sérum sous cutanés.

5 avril. — L'aphonie disparaît, mais la voix reste *bitonale*. Pouls toujours rapide, à 102.

14 avril. — Tachycardie (P. 132). Vomissements alimentaires. On note des troubles oculaires : la malade ne peut plus lire : il s'agit d'une *paralysie oculaire* (trente-deuxième jour), qui ne disparaît que peu à peu, comme la voix bitonale, pour cesser le 28 avril, date à laquelle la malade entre en convalescence.

Nous avons à faire ici à une forme très grave d'angine diphtérique dont la malignité nous est démontrée par la confluence des fausses membranes, l'insuffisance surrénale, et les accidents toxiques tardifs qui réalisaient le tableau du syndrome malin secondaire de Marfan et Sevestre.

La guérison a été obtenue, dans ce cas, avec 280 centimètres cubes de sérum, dont 80 centimètres cubes intramusculaires.

OBSERVATION III (Inédite)

(Service de M. le D^r Lereboullet)

Louise L..., 13 ans 1/2, *malade depuis huit jours*, entrée le 3 avril 1921, présente alors : une température de 38°8, un pouls à 120, une voix éteinte, du coryza, de l'adénopathie bilatérale,

des fausses membranes opalines, recouvrant les amygdales et une partie du pharynx. Elle reçoit *80 centimètres cubes de sérum*, dont *40 centimètres cubes intramusculaires*.

Du 5 au 12 avril. — La température oscille entre 37 et 38 degrés ; les fausses membranes disparaissent le 8. Albuminurie.

4 avril. — *100 centimètres cubes de sérum*, dont *60 centimètres cubes intramuculaires*.

5 avril. — *20 centimètres cubes de sérum sous-cutané*s.

9 avril. — *20 centimètres cubes sous-cutané*s.

13 avril. — Apparition du *syndrome malin secondaire* : vomissements, pouls à 90, irrégulier. Pression artérielle au Lauby 5-8.

Très gros foie, débordant de 9 centimètres. Encore quelques fausses membranes sur la luette. Albuminurie persistante.

On fait *20 centimètres cubes de sérum sous-cutané*. Solution de digitaline : V gouttes pendant cinq jours ; huile camphrée strychninée.

La température s'élève à 40 degrés et continue par de grandes oscillations entre 37°8 et 39°4, pendant les jours suivants.

21 avril. — Signes cliniques nets d'une *pleuro-pneumonie* de la base gauche : matité, souffle doux expiratoire, frottements, pectoriloquie aphone. Ponction exploratrice positive.

Les signes cliniques locaux de la diphtérie ont disparu.

L'*épanchement pleural* augmente les jours suivants.

25 avril. — Apparition d'une *paralysie oculaire*.

3 mai. — La température s'abaisse et devient plus stable, entre 37 et 38 degrés. La pression artérielle remonte : 7-10. L'*épanchement* diminue.

8 mai. — Malade toujours subfébrile. L'*épanchement* a disparu ; mais des frottements subsistent, qui vont en s'atténuant.

La paralysie oculaire disparaît, et le 20 mai la malade sort en pleine convalescence.

Dans ce cas : angine diphtérique maligne avec développement du syndrome malin secondaire, compliquée de l'évolution, presque simultanée, d'une pleuro-pneu-

monie, la guérison a été obtenue par *240 centimètres cubes de sérum dont 100 centimètres cubes intramusculaire*.

OBSERVATION IV (Inédite).

(Service de M. le Dr Lereboullet)

Joseph J..., âgé de quinze mois, *malade depuis huit jours*, avec coryza datant de trois jours, entré le 20 mai 1921, nous présente à son arrivée : un état général mauvais : température 37°9, pouls à 144, pâleur marquée, albuminurie.

A l'examen local : la gorge montre des fausses membranes grisâtres énormes, sur les amygdales, la luette, et sur la paroi postérieure du pharynx. Adénopathie sous-maxillaire bilatérale légère. On injecte aussitôt *100 centimètres cubes de sérum*, dont *50 centimètres cubes dans les muscles*. De plus, XX gouttes de la solution d'adrénaline au 1/1000 en ingestion.

21 mai. — *Extension* de l'exsudat membraneux *au larynx*, révélée par : une toux rauque, une voix voilée, du *tirage*, d'ailleurs sans accès de suffocation intense. Température 38°5.

On fait à nouveau *100 centimètres cubes de sérum*, dont *50 centimètres cubes dans la fesse*.

22 mai. — L'état général semble un peu amélioré. Température : 37°8.

Les fausses membranes, encore très abondantes, sont plus blanches et semblent mieux limitées. On fait *50 centimètres cubes de sérum sous-cutanés*.

23 mai. — Les phénomènes laryngés s'amendent. Coryza. *40 centimètres cubes de sérum sous-cutanés*.

24 mai. — Coryza très marqué, mais amélioration de l'état général. Température : 37°4. La gorge est en partie débarrassée de ses fausses membranes. *20 centimètres cubes sérum sous-cutanés*.

25 mai. — Apparition d'un *urticaire sérique* (6^e jour).

On note les jours suivants : du rejet des aliments par le nez, de la toux en buvant, mais la luette reste bien mobile ; cette

ébauche de paralysie du voile du palais ne se confirme pas par la suite ; et le malade peut être considéré comme convalescent dès le 6 juin.

Dans cette forme de diphtérie maligne avec *extension laryngée* et *croup menaçant*, où le pronostic se présentait comme des plus sombres, en raison du traitement sérique commencé très *tardivement*, au huitième jour, la guérison a été obtenue par la sérothérapie à *doses massives* ; et malgré le tout jeune âge du sujet (15 mois), on n'a pas hésité à injecter un *volume total de 310 centimètres cubes* de sérum, soit près de 80.000 unités antitoxiques, en cinq jours, dont 100 centimètres cubes par voie intramusculaire.

LA MÉTHODE A EMPLOYER

Nous venons de démontrer, par *l'expérience, la clinique et la statistique*, la valeur de l'injection intramusculaire, pratiquée comme traitement initial de toute diphtérie ; il nous reste à étudier la *conduite à tenir* en face d'un cas de diphtérie.

L'injection intramusculaire de sérum, faite dès le début, nous semble être une nécessité thérapeutique dans tout traitement antidiphtérique actuel.

Elle ne devra pas être faite isolément, ainsi que l'avait conseillé M. Weill-Hallé, car son élimination étant rapide, comme d'ailleurs son absorption et son action, le pouvoir antitoxique de l'organisme n'aurait qu'une trop courte durée, et l'on aurait à redouter très sérieusement les accidents secondaires tardifs : paralysies, myocardites, néphrites. Ces accidents, d'ailleurs, ne sont pas toujours évités, il faut bien le dire, par l'injection intramusculaire, mais ils semblent moins fréquents et moins graves.

En conséquence, le *complément nécessaire* de l'injection intramusculaire, sera donc, *toujours une injection sous-cutanée de sérum faite simultanément*, afin d'assurer une action plus durable à la médication sérique.

Le traitement d'attaque, pour toute diphtérie, consistera donc, aussitôt le diagnostic posé, en :

1° Une injection intramusculaire, 2° une injection sous-cutanée de sérum, faites immédiatement et simultanément.

Comment conviendra-t-il de continuer le traitement dans les jours suivants ?

En général, on se contentera de quelques injections sous-cutanées seulement ; l'injection intramusculaire n'a pas besoin d'être répétée dans l'immense majorité des cas, à condition d'être faite d'emblée à forte dose, surtout en cas de diphtérie maligne, ou de croup.

En réalité, la conduite à tenir sera *sous la dépendance de l'évolution clinique de la maladie* :

Si l'état s'aggrave, soit en ce qui concerne les symptômes généraux (température, pouls, pression artérielle, pâleur, apathie, prostration, agitation, troubles cardiaques), soit en ce qui regarde les signes locaux (état de la gorge, extension ou confluence des fausses membranes, adénopathie, fétidité de l'haleine, douleur pharyngée), ou même simplement si l'état reste stationnaire, (diphtéries hypertoxiques, angines malignes, croup), il sera de toute nécessité de renouveler le lendemain, et même parfois les quelques jours suivants, l'injection intramusculaire toujours à compléter d'ailleurs par l'injection sous-cutanée simultanée.

Une fois la diphtérie en voie d'amélioration nette, *on continuera quelques jours l'injection sous-cutanée seule*, afin de prolonger la durée de l'immunité antitoxique du malade.

Posologie

Quelles sont les *doses* de sérum à injecter ?

De plus en plus, on a tendance, avec juste raison, à employer des doses massives d'emblée.

Les fortes doses, utilisées déjà antérieurement dans les pays de langue anglaise où les doses de 80 à 160 centimètres cubes étaient des doses usuelles, ont été successivement recommandées par M. Marfan (1901), Weill-Hallé (1908 et 1919), Méry et Parturier (1909), Comby (1918), Perretière et Bouchet (1918), Martin et Darré (1920), Mouriquand, Colrat et Morénas (1920), par M. Bosc enfin, qui dès avant 1918, injectait dès l'entrée, à tous ses diphtériques, une dose de 100 centimètres cubes de sérum, qu'il renouvelle chaque jour « tant qu'il reste une parcelle de fausse membrane dans la gorge ».

L'expérience clinique, d'accord avec les faits expérimentaux (expériences de Cruveilhér, précédemment mentionnées), a démontré les excellents résultats de cette sérothérapie intensive ; et si les chiffres énormes de sérum, injectés de façon courante et prolongée par Bosc, constituent une méthode dispendieuse et pouvant faire craindre une production insuffisante de sérum ; si ce procédé se généralisait ; ces doses énormes, introduites couramment dans l'organisme, ont eu, du moins, l'avantage de fournir la preuve de *l'inocuité absolue de la sérothérapie massive*, avec laquelle, de plus, on n'observe pas davantage (et même moins, semble-t-il),

d'accidents sériques qu'avec les classiques et anciennes petites doses.

La plupart de ces auteurs, comme M. Marfan, Weill-Hallé, Mouriquand, tiennent compte, dans la posologie sérique, du poids et, par suite, de l'âge du malade.

Il paraît, en réalité, préférable de régler la posologie suivant la gravité clinique des cas et le moment de l'intervention. Il ne faut tenir que très peu compte du poids et de l'âge du sujet.

Ainsi que l'écrivent M. Martin et Darré : « la gravité, qui commande la dose à injecter, s'apprécie en tenant compte des symptômes locaux, au début : teint pâle, plombé, hypotension, prostration, agitation, et de la marche de la maladie. »

Voici à titre d'indication générale, les doses employées de façon courante, au Pavillon de la Diphtérie, de l'Hôpital des Enfants-Malades (service de M. Lereboullet).

Cas de diphtérie légère.

- 1^{er} jour (traitement d'attaque), 30 cc., intra-musculaire.
20 cc. sous-cutané.
- 2^e jour, 30 cc. sous-cutané.

Cas de diphtérie moyenne.

- 1^{er} jour. — 40 cc. I-M.; 40 cc. S. C.
- 2^e jour. — 30 cc. S. C.
- 3^e jour. — 20 cc. S. C.

Cas de diphtérie grave.

- 1^{er} jour. — 50 cc. I. M.; 40 cc. S. C.
- 2^e jour. — 40 cc. I. M.; 40 cc. S. C.
- 3^e jour. — 40 cc. S. C.
- 4^e jour. — 20 cc. S. C.

Cas de diphtérie hypertoxique. (angines malignes — croup).

1^{er} jour. — 60 cc. I. M.; 40 cc. S. C.

2^e jour. — 50 cc. I. M.; 50 cc. S. C.

3^e jour. — 40 cc. I. M.; 40 cc. S. C.

4^e jour. — 40 cc. S. C.

Jours suivants. — Injections sous-cutanées plus ou moins répétées les jours suivants, selon l'évolution des signes cliniques.

Cette posologie n'a rien d'absolu, bien entendu, et nous ne la donnons qu'à titre documentaire, pour fixer les idées. La posologie, nous le répétons, ne peut et ne doit être réglée que d'après la marche de la maladie, qui constituera le meilleur guide.

Il n'y a lieu de tenir compte de l'âge, pour réduire légèrement ces doses, que s'il s'agit de tous jeunes bébés ; autrement on ne s'inquiète ni du poids, ni de l'âge, mais seulement de la gravité du cas, et de la date de la première injection de sérum antidiphtérique.

En cas de forme hypertoxique de très haute gravité, et traitée tardivement, ou, lorsque l'injection intramusculaire initiale, massive, ne semble pas donner de résultats appréciables dans les heures consécutives, il s'agit alors d'agir au plus vite et l'on aura recours parfois utilement à l'injection intraveineuse, très lente, de sérum antidiphtérique dilué au 1/3 dans l'eau salée physiologique.

Naturellement, ce traitement sérique demande à être complété par un traitement symptomatique adéquat à chaque cas : extrait surrénal ou adrénaline contre l'hypotension et l'asthénie, huile camphrée à hautes

doses et sulfate de strychnine contre la défaillance cardiaque. On donnera des boissons abondantes et l'alimentation sera très vite reprise.

Aucun traitement local ne doit intervenir, sauf dans les cas d'angines loëflériennes avec association microbienne, comme l'angine ulcéro-membraneuse ; dans ce dernier cas : applications locales et même, au besoin, injections intraveineuses de novarsénobenzol. S'abstenir absolument des grands lavages de la gorge, qui ne sauraient être que nuisibles.

La *guérison*, obtenue de cette façon dans 95 o/o des cas, traités sans aucun soin local, montre bien la remarquable puissance d'action du sérum et nous autorise à répéter que la sérothérapie antidiphthérique est, comme on l'a dit, la plus belle conquête thérapeutique des temps modernes.

CONCLUSIONS.

I. Le sérum antidiphtérique doit être administré de façon *précoce* chez tout sujet atteint d'angine diphtérique. La *voie intra-musculaire* apparaît la voie d'introduction qui, pratiquement est la *plus simple*, pour faire parvenir *rapidement* le sérum antitoxique dans la circulation. Aussi simple et moins douloureuse que l'injection sous-cutanée, l'injection intra-musculaire n'offre pas les difficultés d'exécution et les dangers de l'injection intra-veineuse, qui, malgré sa rapidité d'action, est inapplicable à l'enfant dans l'immense majorité des cas.

II. L'injection intra-musculaire, si elle doit être employée initialement, ne doit pas être employée seule. L'élimination rapide du sérum empêche son action antitoxique d'être suffisamment durable.

Elle doit être *associée à l'injection sous-cutanée*, qui sera *répétée les jours suivants* et qui, plus lente d'action, est éliminée aussi beaucoup plus lentement, prolongeant donc l'action du traitement sérique.

III. Les *doses de sérum* peuvent et doivent être *relativement considérables*, l'innocuité et l'utilité des doses massives ayant été justement affirmées ces dernières années.

Il faut donc (selon la technique adoptée dans le service de M. Lereboullet) : Faire à tout malade reconnu ou présumé diphtérique : 1° une *injection intramusculaire* plus ou moins considérable, selon la gravité du cas ; 2° une *injection sous-cutanée simultanée*, que l'on *répétera* seule les jours suivants, tant qu'il y aura des fausses membranes : prolonger même les injections au delà de ce temps, dans les cas graves.

IV. Cette technique de l'injection intra-musculaire initiale, associée et complétée par des injections sous-cutanées, donne des résultats satisfaisants, dont témoignent la *guérison de certaines formes malignes* et la statistique qui donne *moins de 5 o/o de mortalité*.

Vu : le président de la thèse.

NOBÉCOURT

Vu : le doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le recteur de l'Académie de Paris :

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- BOSC. — Les hautes doses de sérum antidiphtérique (Archives de Médecine des Enfants, déc. 1918, n° 12, t. XXI).
- COMBY. — Presse médicale du 24 janvier 1918.
- DUFOUR. — De la sérothérapie antidiphtérique par voie buccale (Archives médico-chirurgicales de Normandie, mars 1921, n° 11).
- MARTIN ET DARRÉ. — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (Le Journal médical français, janvier 1920).
- MÉRY ET PARTURIER. — Bulletin médical du 1^{er} mai 1909.
- MOURIQUAND COLRAT ET MORÉNAS. — Le traitement d'attaque des diphtéries graves (Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon, 1920, n° 3. Séance du 16 novembre 1920).
- PERRETIÈRE ET BOUCHET. — Traitement des diphtéries graves par les doses massives de sérum (Lyon médical, août 1918).
- WEILL-HALLÉ. — Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 29 janvier 1920).

